



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-27978998-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-27978998-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LUSTONA 20 – LUSTONA 40 – LUSTONA 60 – LUSTONA 80 – LUSTONA 120 / LURASIDONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, LURASIDONA CLORHIDRATO 20 mg – 40 mg – 60 mg – 80 mg – 120 mg; aprobado por Certificado N° 57.585.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LUSTONA 20 – LUSTONA 40 – LUSTONA 60 – LUSTONA 80 – LUSTONA 120 / LURASIDONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, LURASIDONA CLORHIDRATO 20 mg – 40 mg – 60 mg – 80 mg – 120 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-91026882-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-91025718-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.585 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-27978998-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

LUSTONA 20 / 40 / 60 / 80 / 120

LURASIDONA CLORHIDRATO 20 / 40 / 60 / 80 / 120 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 20 contiene:

Lurasidona clorhidrato 20,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 40 contiene:

Lurasidona clorhidrato 40,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 60 contiene:

Lurasidona clorhidrato 60,0 mg

Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, HPMC 15, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 80 contiene:

Lurasidona clorhidrato 80,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca amarillo quinolina, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 120 contiene:

Lurasidona clorhidrato 120,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico atípico (Código ATC: N05AE).

INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años (DSM IV).

Tratamiento de los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I en niños y adolescentes de 10 a 17 años y en adultos, como monoterapia (DSM IV).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Tratamiento de los episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar I en adultos, como adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio. (DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo de acción de lurasidona, al igual que el de otras drogas utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, es desconocido; se cree que la actividad antipsicótica de lurasidona es debida a la combinación del antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 2 ($5-HT_{2A}$).

Lurasidona posee alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D_2 , serotoninérgicos $5-HT_{2A}$ y $5-HT_7$; moderada actividad por los receptores adrenérgicos α_{2C} ; agonismo parcial de los receptores serotoninérgicos $5-HT_{1A}$ y antagonismo de los receptores adrenérgicos α_{2A} . Lurasidona ha demostrado escasa afinidad por los receptores histamínicos H_1 y muscarínicos M_1 .

FARMACOCINÉTICA

La actividad de lurasidona se debe principalmente al compuesto madre. La farmacocinética de lurasidona es proporcional a la dosis en un rango de dosificación de 20 a 160 mg/día. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

Absorción: lurasidona se absorbe en un 9-19% de la dosis oral administrada. La C_{max} se alcanza luego de 1 a 3 horas de la toma. Lurasidona presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (99%).

Luego de la administración oral de 40 mg de lurasidona, el $t_{1/2}$ es 18 horas, el volumen de distribución aparente 6173 litros y el clearance aparente 3902 ml/min.

La administración de lurasidona con los alimentos incrementa la C_{max} y el ABC aproximadamente 3 y 2 veces, respectivamente.

Metabolismo: lurasidona es extensamente metabolizada vía CYP3A4. El metabolismo se lleva a cabo mediante 3 vías de biotransformación: N-dealquilación oxidativa, hidroxilación y S-oxidación; obteniéndose 2 metabolitos activos y 2 metabolitos inactivos.

Estudios *in vitro* indicaron que lurasidona no es sustrato de las enzimas: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1.

Eliminación: Con posterioridad a la administración de una dosis única de ^{14}C -lurasidona, aproximadamente el 80% y el 9% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente.

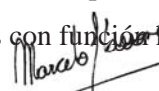
Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, el ABC de lurasidona se encuentra aumentado, en comparación a pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, el ABC de lurasidona se encuentra aumentado, en comparación a pacientes con función hepática normal.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia:

- *Adultos:* la dosis inicial recomendada es de 40 mg/día. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 40 a 160 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 160 mg/día.

- *Adolescentes de 13 a 17 años:* la dosis inicial recomendada es de 40 mg/día. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 40 a 80 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día.

Episodios depresivos mayores asociados al trastorno bipolar I:

- *Adultos:* la dosis inicial recomendada en adultos es de 20 mg/día, tanto cuando se administra como monoterapia o como tratamiento adyuvante con litio o valproato. No se requiere titulación de la dosis inicial. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 20 a 120 mg/día tanto para la monoterapia como para el tratamiento adyuvante. La dosis máxima recomendada es de 120 mg/día en ambos casos. En estudios de monoterapia, dosis superiores (80 a 120 mg/día) no demostraron ser más eficaces en comparación con dosis más bajas (20 a 60 mg/día).

- *Niños y adolescentes de 10 a 17 años:* la dosis inicial recomendada es de 20 mg/día como monoterapia. No se requiere titulación de la dosis inicial. La dosis puede ser incrementada de acuerdo a la respuesta clínica luego de una semana de tratamiento. La eficacia fue demostrada en el rango de dosis de 20 a 80 mg/día como monoterapia. La dosis máxima recomendada es de 80 mg/día.

No se ha establecido la eficacia de lurasidona en el tratamiento de la manía asociada al trastorno bipolar.

No se ha establecido la eficacia de lurasidona en tratamientos prolongados (más de 6 semanas), por lo tanto, los pacientes con esquizofrenia o con episodios depresivos mayores asociados al trastorno bipolar deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4: cuando se administre lurasidona en forma concomitante con un inhibidor moderado de CYP3A4 (como diltiazem, atazanavir, eritromicina, fluconazol, verapamilo) la dosis de lurasidona debe reducirse a la mitad. Asimismo, si al tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4 se le adiciona una terapia con lurasidona, se recomienda una dosis inicial de 20 mg/día y una dosis máxima de 80 mg/día de lurasidona.

Tratamiento concomitante con inductores moderados de CYP3A4: puede ser necesario aumentar la dosis de lurasidona, luego de un tratamiento crónico (7 días o más) de lurasidona junto con un inductor moderado de CYP3A4 (como bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. La dosis en estos pacientes no debe superar los 80 mg/día.

Insuficiencia hepática: se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado



BALIARDA S.A.

dosis no debe superar los 80 mg/día; en pacientes con insuficiencia hepática severa, la dosis no debe superar los 40 mg/día.

Pacientes de edad avanzada: se debe tener precaución en esta población cuando se requiera un tratamiento con dosis elevadas de lurasidona.

Modo de administración:

El comprimido deberá ingerirse con la comida (al menos 350 calorías). La administración de lurasidona con la comida aumenta su absorción.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a lurasidona o a cualquiera de los componentes del producto. Se ha observado angioedema con el uso de lurasidona. No debe administrarse con inhibidores potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir, mibefradil) e inductores potentes de CYP3A4 (como rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina).

ADVERTENCIAS

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo lurasidona, se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como síndrome neuroléptico maligno. Las manifestaciones clínicas del SNM son: hiperpirexia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y alteración de la conciencia. Los signos adicionales pueden incluir, elevación de la creatinfosfoquinasa sérica, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Ante la sospecha de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con lurasidona.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con SNM puede ser complicada. Es importante excluir casos donde la presentación clínica incluya tanto una enfermedad médica seria no tratada (neumonía, infección sistémica), como signos y síntomas extrapiramidales inadecuadamente tratados (como acatisia, pseudoparkinsonismo, disquinesia). Otros diagnósticos diferenciales importantes a considerar, incluyen: toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa, patología primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otras drogas no esenciales para el tratamiento; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) tratamiento de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico. No hay un acuerdo general sobre el tratamiento farmacológico específico del SNM.

Si el paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haberse recuperado de este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de la reintroducción del tratamiento, la que se efectuará bajo control médico riguroso, debido a que se han reportado recurrencias de SNM.

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: los resultados de 17 estudios clínicos placebo-controlados, de 10 semanas de duración, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia, revelaron un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

el grupo que recibió placebo. En un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5 % en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6 % en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (como insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (como neumonía).

Estudios observacionales sugieren que el tratamiento con drogas antipsicóticas de primera generación o típicas, al igual que con antipsicóticos atípicos, puede incrementar la mortalidad. Sin embargo, en estos estudios no se pudo establecer una relación causal entre el aumento en la mortalidad y el tratamiento con drogas antipsicóticas (vs las características del paciente).

Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Ideación y comportamiento suicida en adolescentes y adultos jóvenes: pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como niños, pueden experimentar un empeoramiento de una depresión preexistente y/o una posible aparición de pensamientos o comportamiento suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no medicados con antidepresivos. Este aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observa durante el inicio del tratamiento y puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.

En estudios controlados a corto plazo, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros desórdenes psiquiátricos tratados con antidepresivos, se ha observado un incremento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas comparado con placebo. Esto no se ha observado en adultos mayores de 24 años de edad, mientras que en adultos mayores de 65 años se ha producido una disminución del riesgo suicida causado por los antidepresivos. No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios con pacientes pediátricos.

Se desconoce si el riesgo de ideación y comportamiento suicida aumenta durante el tratamiento a largo plazo o de mantenimiento (más de 4 meses de duración) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Sin embargo, estudios clínicos de mantenimiento controlados con placebo, en adultos con trastorno depresivo mayor, muestran que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión.

Pacientes tratados con antidepresivos para cualquier indicación, deben ser estrechamente monitoreados en busca de signos de empeoramiento clínico, ideación suicida o cambio inusual en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento o en los períodos de aumento o disminución de la dosis.

En pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor así como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

ALEJANDRO SARAFUOLU

Apoderado



BALIARDA S.A.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, inclusive de suspender la medicación, en aquellos pacientes cuya depresión ha empeorado o que estén experimentando tendencias suicidas o síntomas potencialmente precursores de empeoramiento de la depresión o de tendencias suicidas emergentes, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Eventos adversos cerebrovasculares, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: en estudios clínicos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento, con respecto al grupo placebo, en la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio), incluyendo casos fatales.

Síntomas extrapiramidales (SEP): el tratamiento con antagonistas de los receptores de dopamina se ha asociado con reacciones adversas extrapiramidales incluyendo: rigidez, temblores, facies parkinsoniana, distonía, sialorrea, postura y marcha anormal. En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia, se observó un incremento de la incidencia de SEP en el grupo tratado con lurasidona respecto del grupo placebo.

Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en qué pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, con dosis bajas.

No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.

Los antipsicóticos por sí mismos, pueden suprimir o atenuar los signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.

Lurasidona debería prescribirse de manera tal que se minimice el riesgo de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con lurasidona, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con lurasidona, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos: el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha asociado con cambios metabólicos que pueden incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en los pacientes.

- *Hiper glucemia y diabetes mellitus:* en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, se ha reportado hiper glucemia, en algunos casos, severa y asociada a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte.

No se ha determinado la relación entre el tratamiento con antipsicóticos atípicos y la alteración en los niveles de glucosa, posiblemente debido al incremento del riesgo de diabetes mellitus que presentan los pacientes con esquizofrenia, y al aumento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de reacciones adversas relacionadas a hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (como obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiper glucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia, debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.

En algunos casos, la hiper glucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

En estudios clínicos en pacientes pediátricos (10 a 17 años) con esquizofrenia o depresión bipolar tratados con lurasidona se han observados aumentos significativos en los niveles de glucosa, similares a los evidenciados en pacientes adultos.

- *Dislipidemia:* se han observado alteraciones indeseables en los niveles lipídicos (colesterol total y triglicéridos) en pacientes adultos y pediátricos tratados con antipsicóticos atípicos.

En estudios controlados con lurasidona a corto plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia, se observaron disminuciones de los niveles de colesterol total y triglicéridos para el grupo placebo y los grupos que recibieron dosis de 20 a 160 mg/día. Mientras que, en estudios no controlados de largo plazo, en pacientes adultos con esquizofrenia, el tratamiento con lurasidona se asoció con una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -3,8 y -15,1 mg/dl en la semana 24; -3,1 y -4,8 mg/dl en la semana 36 y -2,5 y -6,9 mg/dl en la semana 52, respectivamente.

En un estudio de corta duración controlado con placebo en pacientes adolescentes con esquizofrenia tratados con lurasidona, los valores medios de colesterol sérico en ayunas fueron de -9,6 mg/dl para el grupo placebo

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

(n=95), -4,4 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 40 mg (n=89) y +1,6 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 80 mg (n=92). Los valores medios de triglicéridos séricos fueron de +0,1 mg/dl para el grupo placebo (n=95), -0,6 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 40 mg (n=89) y +8,5 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 80 mg (n=92).

En estudios controlados a corto plazo, en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia, se observó una variación de +1,2 mg/dl en el valor de colesterol total para los pacientes tratados con dosis de 20 a 60 mg/día y de -4,6 mg/dl para los pacientes tratados con dosis de 80 a 120 mg/día (vs -3,2 mg/dl para el grupo placebo). La variación en el valor de triglicéridos resultó de +5,6 mg/dl para el rango de dosis de 20 a 160 mg/día y de +0,4 mg/dl para el rango de dosis de 80 a 120 mg/dl (vs +6,0 mg/dl para el grupo placebo). En un estudio no controlado, abierto, a largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar que recibieron lurasidona como monoterapia, se obtuvo una variación media en el colesterol total y triglicéridos de -0,5 y -1,0 mg/dl en la semana 24, respectivamente.

En estudios controlados a corto plazo, en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como adyuvante, en un rango de dosis de 20 a 120 mg/día, las variaciones obtenidas en los niveles de colesterol total y triglicéridos fueron de -3,1 mg/dl (vs -2,9 mg/dl para el grupo placebo) y +4,6 mg/dl (vs -4,6 mg/dl para el grupo placebo), respectivamente. En un estudio no controlado, abierto, de largo plazo en pacientes adultos con depresión bipolar que recibieron lurasidona como tratamiento adyuvante, las variaciones en el colesterol total y triglicéridos fueron de -0,9 y +5,3 mg/dl en la semana 24, respectivamente.

En estudios controlados con pacientes pediátricos (10 a 17 años) con depresión bipolar, las variaciones medias obtenidas para los valores de colesterol total y triglicéridos en ayunas, para los pacientes tratados con lurasidona de 20 a 80 mg/día, fueron de -6,3 mg/dl (vs -1,4 mg/dl para el grupo placebo) y de -7,6 mg/dl (vs +5,9 mg/dl para el grupo placebo), respectivamente.

- *Aumento de peso*: se ha observado un aumento significativo del peso corporal en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, se recomienda llevar un control del mismo durante la administración de lurasidona.

Caídas: el tratamiento con lurasidona puede causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, pudiendo provocar caídas y, en consecuencia, fracturas y otros traumatismos. En pacientes con enfermedades, condiciones o tratamientos concomitantes que puedan exacerbar este efecto indeseable, se debe evaluar el riesgo de caída, durante el inicio del tratamiento antipsicótico y, en el caso de tratamiento a largo plazo, periódicamente durante el mismo.

PRECAUCIONES

Hiperprolactinemia: al igual que otros antagonistas de los receptores D₂, lurasidona incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes. La hiperprolactinemia, puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en una secreción de gonadotrofina pituitaria disminuida, lo cual puede inhibir la función reproductiva por disminución de la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos.

ALEJANDRO SARAFOLLI
Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

En pacientes tratados con compuestos que eleven la prolactina se reportó galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. Una hiperprolactinemia de larga data asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en individuos de ambos sexos.

Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente 1/3 de los cánceres de mama son prolactina-dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estas drogas en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Como es común con compuestos que incrementan la liberación de prolactina, en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con lurasidona se ha observado un incremento de neoplasia de glándula mamaria.

No se ha demostrado la asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para arribar a una conclusión.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, se ha reportado leucopenia/neutropenia. Con otros agentes de la clase, también se han reportado casos de agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen, bajo recuento leucocitario preexistente y antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente de la fórmula sanguínea completa durante los primeros meses de tratamiento con lurasidona y la discontinuación de la misma ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre u otros signos o síntomas de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de estos. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

Hipotensión ortostática y síncope: lurasidona puede inducir hipotensión ortostática y síncope, asociados a mareo, aturdimiento, taquicardia y bradicardia, especialmente durante el inicio del tratamiento y durante los períodos de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. Lurasidona debe ser administrada con precaución en pacientes con condiciones que puedan predisponer a una hipotensión (como deshidratación, hipovolemia o tratamiento con antihipertensivos), antecedentes de enfermedad cardiovascular (falla cardíaca, infarto del miocardio, isquemia o anormalidades en la conducción), antecedentes de enfermedades cerebrovasculares, dado que lurasidona no ha sido ampliamente estudiada en esta población. En estos pacientes, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis inicial y un período de titulación de dosis más lento, así como, el monitoreo de los signos vitales ortostáticos.

En estudios controlados a corto plazo realizados con pacientes adolescentes con esquizofrenia, se reportaron eventos adversos de hipotensión ortostática con una incidencia de 0,5 % (vs 0% para el grupo placebo). No se reportaron eventos de síncope.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

En pacientes adolescentes tratados con dosis de 80 mg se reportaron eventos de hipotensión ortostática evaluada a través de los signos vitales con una frecuencia de 0,5 % (vs. 1,8% para el grupo placebo).

En estudios controlados en pacientes pediátricos de 10 a 17 años no se reportaron eventos adversos de hipotensión ortostática ni síncope.

En pacientes pediátricos tratados con dosis de 20 a 80 mg se reportaron eventos de hipotensión ortostática evaluada a través de los signos vitales con una frecuencia de 1,1 % (vs. 0,6 % para el grupo placebo).

Alteraciones en el electrocardiograma: en estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia o con depresión bipolar tratados con lurasidona, no se presentaron prolongaciones del intervalo QT post-basales que excedieran los 500 mseg.

Convulsiones: el producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.

Tromboembolismo venoso: se han notificado casos de tromboembolismo venoso, incluidos casos de embolia pulmonar y de trombosis venosa profunda, con los fármacos antipsicóticos – frecuencia no conocida.

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: en estudios clínicos se han reportado casos de somnolencia, hipersomnolencia, hipersomnia y sedación en asociación con el tratamiento con lurasidona. Dado que lurasidona tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad del organismo para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe lurasidona a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).

Activación de manía/hipomanía: el tratamiento con antidepresivos puede aumentar el riesgo de desarrollar un episodio de manía o hipomanía, especialmente en pacientes con trastorno bipolar, por lo tanto, se debe monitorear la aparición de estos episodios.

En estudios realizados en adultos con trastorno bipolar que recibieron lurasidona como monoterapia o como tratamiento adyuvante, los pacientes que desarrollaron manía o hipomanía fueron menos del 1%.

Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada.

Al igual que otras drogas antipsicóticas, lurasidona debe ser usada cuidadosamente en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Reacciones adversas neurológicas en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy: los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy presentan una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de esta mayor sensibilidad incluyen: confusión,

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el SNM.

Abuso y dependencia: lurasidona no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso o mal uso de lurasidona (como desarrollo de tolerancia, procurar conseguir el fármaco, incremento de la dosis).

Poblaciones especiales:

Embarazo: no hay estudios adecuados y bien controlados de lurasidona en mujeres embarazadas. El uso de antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo puede ocasionar en el recién nacido síntomas extrapiramidales y/o abstinencia luego del parto. Se han reportado casos de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación en esos neonatos. La gravedad de estas complicaciones fue variada, en algunos casos los síntomas fueron autolimitados mientras que en otros los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada.

Lurasidona no debe ser usada durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Lactancia: lurasidona se excretó en leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si la droga o sus metabolitos se excretan en leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de lurasidona en pacientes pediátricos menores a 13 años con esquizofrenia y en pacientes pediátricos menores de 10 años con depresión bipolar no han sido establecidas. En pacientes pediátricos con depresión o irritabilidad asociada al trastorno autista, la seguridad y eficacia de lurasidona no se han establecido.

Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos realizados no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad avanzada que permita determinar si la respuesta fue similar entre dichos pacientes y los adultos jóvenes. En pacientes de edad avanzada con psicosis, la concentración de lurasidona (20 mg/día) fue similar a la de los adultos jóvenes, se desconoce si se requiere un ajuste de dosis en este grupo etario.

Lurasidona no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia (véase ADVERTENCIAS).

Interacciones medicamentosas

Potencial de otros fármacos sobre lurasidona:

Lurasidona y su metabolito activo ID-14283 contribuyen al efecto farmacodinámico en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y, son principalmente metabolizados por la enzima CYP3A4.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Inhibidores de CYP3A4: está contraindicado el tratamiento concomitante de lurasidona con inhibidores potentes de CYP3A4 (como boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol).

El tratamiento conjunto de lurasidona con ketoconazol origina un aumento de 9 y 6 veces la exposición a lurasidona y a su metabolito activo ID-14283, respectivamente.

La administración concomitante de lurasidona y posaconazol dio lugar a un incremento aproximado de 4 a 5 veces en la exposición a lurasidona. Se ha observado una persistencia del efecto de posaconazol en la exposición a lurasidona por 2 a 3 semanas luego de la interrupción del tratamiento conjunto.

La administración concomitante de lurasidona con medicamentos que inhiben de forma moderada CYP3A4 (como diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo) puede aumentar la exposición a lurasidona. Se estima que los inhibidores moderados de CYP3A4 causan un incremento de 2 a 5 veces la exposición de los sustratos de CYP3A4.

La administración concomitante de lurasidona con diltiazem de liberación prolongada origina un incremento de 2,2 a 2,4 veces la exposición a lurasidona y su metabolito activo, respectivamente. El uso de diltiazem de liberación inmediata podría originar un incremento mayor de la exposición a lurasidona (véase POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Inductores de CYP3A4: está contraindicada la administración conjunta de lurasidona con inductores potentes de CYP3A4 (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

La administración concomitante de lurasidona con rifampicina originó una disminución de seis veces la exposición a lurasidona.

La administración concomitante de lurasidona con inductores leves (como armodafinilo, amprenavir, aprepitant, prednisona, rufinamida) o moderados (como bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) de CYP3A4 podría ocasionar una reducción de hasta 2 veces la exposición a lurasidona durante la administración conjunta. Este efecto se puede extender hasta un máximo de 2 semanas luego de la interrupción del tratamiento conjunto. Cuando lurasidona se administre con inductores leves o moderados de CYP3A4, la eficacia de lurasidona deberá ser cuidadosamente vigilada y de ser necesario, puede realizarse un ajuste de la dosis (véase POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Litio: no es necesario ajustar la dosis de lurasidona cuando se la administra concomitantemente con litio.

Valproato: no es necesario ajustar la dosis de lurasidona cuando se la administra concomitantemente con valproato.

Jugo de pomelo: se recomienda evitar la ingesta de pomelo o jugo de pomelo durante el tratamiento con lurasidona, debido a que estos pueden inhibir CYP3A4 y alterar las concentraciones de lurasidona.

Potencial de lurasidona sobre otros fármacos: no se requiere un ajuste de la dosis de litio, sustratos de P-gp, sustratos de CYP3A4 o valproato cuando se administran concomitantemente con lurasidona.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de lurasidona (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes adultos con esquizofrenia, fueron: somnolencia, acatisia, síntomas extrapiramidales, náuseas.

En pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo) en asociación con el uso de lurasidona, fueron: somnolencia, náuseas, acatisia, síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia, y sólo con dosis de 40 mg/día), vómitos, rinorrea/rinitis (sólo con dosis de 80 mg/día).

En pacientes adultos con depresión bipolar las reacciones adversas más frecuentemente informadas (con una incidencia $\geq 5\%$, y al menos el doble que con placebo) en asociación con el uso de lurasidona como monoterapia fueron: acatisia, síntomas extrapiramidales, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad. Mientras que en pacientes pediátricos (10 a 17 años) con trastorno bipolar, las reacciones adversas más frecuentemente informadas (con incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo) en asociación con el uso de lurasidona como monoterapia fueron: náuseas, aumento de peso corporal, insomnio.

En pacientes adultos con depresión bipolar las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de lurasidona como tratamiento adyuvante (con una incidencia $\geq 5\%$, y al menos el doble que con placebo) fueron: acatisia, somnolencia.

En pacientes con esquizofrenia, 9,5% de los pacientes adultos y 4% de los pacientes adolescentes (de 13 a 17 años) tratados con lurasidona, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas (vs 9,3% y 8% del grupo placebo, respectivamente).

Por otro lado, la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes con depresión bipolar afectó al 6,0% de los pacientes adultos tratados con lurasidona como monoterapia (vs el 5,4% del grupo placebo) y al 2% de los pacientes pediátricos (10 a 17 años), al igual que el grupo placebo; mientras que la discontinuación afectó al 5,8% de los pacientes adultos tratados con lurasidona como adyuvante (vs el 4,8% del grupo placebo).

Con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo se han reportado las siguientes reacciones adversas:

	<i>Esquizofrenia</i>		<i>Depresión bipolar</i>		
	<i>Adultos</i>	<i>Adolescentes de 13 a 17 años</i>	<i>Adultos</i>		<i>Niños y adolescentes de 10 a 17 años</i>
			<i>Monoterapia</i>	<i>Tratamiento adyuvante</i>	<i>Monoterapia</i>
<i>Gastrointestinales:</i>	náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salival	náuseas, vómitos, diarrea, sequedad bucal	náuseas, vómitos, diarrea, sequedad bucal	náuseas, vómitos	náuseas, vómitos, dolor abdominal alto, diarrea, dolor abdominal
<i>Músculoesqueléticas y del tejido conectivo:</i>	dolor de espalda		dolor de espalda		
<i>Neurológicas:</i>	somnolencia ¹ , acatisia, síntomas	somnolencia ³ , acatisia, mareos	síntomas extrapiramidales ⁴	somnolencia ¹ , acatisia, síntomas extrapiramidales ⁴	somnolencia ¹ , síntomas



BALIARDA S.A.

	extrapiramidales ² , mareos		acatisia, somnolencia ¹		extrapiramidales ⁷ , mareos
<i>Psiquiátricas:</i>	insomnio, agitación, ansiedad, inquietud		ansiedad	inquietud	
<i>Infecciones e infestaciones:</i>		infección viral ⁵ , rinitis ⁶ , dolor orofaríngeo	nasofaringitis, síndrome gripal, infección urinaria	nasofaringitis	insomnio, sueños anormales
<i>Metabólicas y nutricionales:</i>				incremento del apetito	disminución del apetito
<i>Otras:</i>		taquicardia		fatiga, aumento de peso	fatiga, aumento de peso, dolor orofaríngeo

¹incluyendo hipersomnia, hipersomnolencia, sedación.

²incluyendo bradicinesia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, distonía, desorden extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógiras, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de los músculos de la lengua, tortícolis, temblor, trismo.

³incluyendo hipersomnia, sedación.

⁴incluyendo bradicinesia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, distonía, desorden extrapiramidal, reflejo glabellar anormal, hipocinesia, rigidez muscular, crisis oculógiras, distonía oromandibular, parkinsonismo, retraso psicomotor, espasmo de los músculos de la lengua, tortícolis, temblor, trismo.

⁵incluyendo nasofaringitis, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio superior.

⁶incluyendo rinitis alérgica, rinorrea, congestión nasal.

⁷incluyendo acatisia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, discinesia, distonía, hipercinesia, rigidez articular, rigidez muscular, espasmos musculares, rigidez músculoesquelética, crisis oculógiras, parkinsonismo, discinesia tardía, temblores.

Síntomas extrapiramidales: en estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales, excluyendo acatisia e inquietud, fue 13,5% (vs 5,8% del grupo placebo) en pacientes adultos con esquizofrenia, 6,9% (vs 2,4% del grupo placebo) en pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia, y 13,9% (vs 8,7% del grupo placebo) en pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona como adyuvante.

En pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, la incidencia de síntomas extrapiramidales, excluyendo acatisia, fue 10% con dosis de 40 mg/día, y 7,7% con dosis de 80 mg/día (vs 3,6% del grupo placebo).

En pacientes pediátricos (10 a 17 años) con depresión bipolar, la incidencia de síntomas extrapiramidales excluyendo acatisia, fue 3,4% (vs 3,5% del grupo placebo).

La incidencia de acatisia en pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, tratados con lurasidona fue 12,9% (vs 3,0% del grupo placebo) y 8,9% (vs 1,8% del grupo placebo), respectivamente; 9,4% (vs 2,4% del grupo placebo) y 10,8% (vs 4,8% del grupo placebo) en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia y como adyuvante, respectivamente.


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado



BALIARDA S.A.

En pacientes pediátricos (10 a 17 años) con depresión bipolar tratados con lurasidona, la incidencia de acatisia es 2,9% (vs 3,5% del grupo placebo).

Distonía: durante los primeros días de tratamiento, en individuos susceptibles, pueden ocurrir síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares. Los síntomas incluyen: espasmos de los músculos del cuello que puede progresar hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse con bajas dosis de antipsicóticos de primera generación o típicos, son más frecuentes y severos con dosis altas. Asimismo, se ha observado un riesgo incrementado de distonía aguda en hombres y en jóvenes de ambos sexos.

En estudios clínicos controlados en pacientes con esquizofrenia tratados con lurasidona, la incidencia de síntomas de distonía fue 4,2% (vs 0,8% del grupo placebo) y 1% (vs 0,0% del grupo placebo), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años, respectivamente; 0,9% (vs 0,0% del grupo placebo), 1,1% (vs 0,6% del grupo placebo) y 0,6% (vs 1,2% del grupo placebo) en pacientes adultos con depresión bipolar tratados con lurasidona como monoterapia, como terapia adyuvante y en pacientes pediátricos con depresión bipolar, respectivamente.

La discontinuación del tratamiento debido a esta reacción adversa, fue de 7 pacientes adultos con esquizofrenia (de un total de 1508 pacientes), y ningún paciente adolescente con esquizofrenia o paciente adulto o pediátrico con depresión bipolar.

Otras reacciones adversas durante la evaluación de lurasidona precomercialización:

En más del 1% de los pacientes adultos con esquizofrenia, tratados con dosis múltiples de lurasidona (\geq 20mg/día), se reportaron las siguientes reacciones adversas: taquicardia, visión borrosa, dolor abdominal, diarrea, incremento en los niveles de creatinfosfoquinasa, disminución del apetito, rash, prurito, hipertensión. Con una frecuencia menor al 1%, las reacciones adversas reportadas, fueron: anemia, bloqueo AV de primer grado, *angina pectoris*, bradicardia, vértigo, gastritis, accidente cerebrovascular, disartria, sueños anormales, ataques de pánico, desorden del sueño, disuria, amenorrea, dismenorrea, muerte súbita, rabiomiolisis, insuficiencia renal, agrandamiento de la mama, dolor de la mama, galactorrea, disfunción eréctil, angioedema.

Cambios en los parámetros de laboratorio: el tratamiento con lurasidona se puede asociar con un incremento de la creatinina sérica.

Reacciones adversas postcomercialización:

Debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, inflamación de la garganta, inflamación de la lengua, disnea) e hiponatremia.

SOBREDOSIFICACIÓN

ALEJANDRO SARAFOLLI
Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Durante los estudios clínicos precomercialización se ha registrado un caso de sobredosis accidental o intencional por lurasidona con dosis de hasta 560 mg. El paciente se recuperó sin secuelas y reanudó el tratamiento con lurasidona durante 2 meses más.

Tratamiento: no se conoce antídoto específico para lurasidona. En el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias. En caso de requerirse, administrar una terapia antiarrítmica, se desaconseja la administración de disopiramida, procainamida y quinidina, debido al potencial incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT. De manera similar, es razonable esperar que las propiedades α -bloqueantes del bretilio se adicione a la de lurasidona, incrementando el efecto hipotensor de dicha droga.

En caso de hipotensión y colapso circulatorio, se debe tratar con medidas adecuadas. Evitar la administración de epinefrina y dopamina, dado que la estimulación β -adrenérgica puede exacerbar la hipotensión, en el contexto del bloqueo α -adrenérgico inducido por lurasidona. En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos, se recomienda administrar anticolinérgicos.

Realizar lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) o administrar carbón activado junto con un laxante.

No se recomienda la inducción de emesis, debido al riesgo de aspiración si el paciente está adormecido o si experimenta convulsiones o reacciones distónicas de cabeza y cuello.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE (011) 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

LUSTONA se encuentra sujeta a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

PRESENTACIÓN

LUSTONA 20 / 40 / 80 / 120: Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 60: Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 20: Comprimidos redondos, color celeste.

LUSTONA 40: Comprimidos redondos, color blanco.

LUSTONA 60: Comprimidos redondos, color amarillo.

LUSTONA 80: Comprimidos redondos, color verde.

LUSTONA 120: Comprimidos redondos, color blanco.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Certificado N° 57585

Conservación: Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

“Este medicamento es Libre de Gluten”.

Última revisión:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M.N° 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27978998- BALIARDA - Prospectos - Certificado N57.585

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.30 15:18:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.30 15:18:29 -03:00



Proyecto de Prospecto
Información para el paciente
LUSTONA 20 / 40 / 60 / 80 / 120
LURASIDONA CLORHIDRATO 20 / 40 / 60 / 80 / 120 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, **INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene LUSTONA?

LUSTONA contiene *lurasidona*, una sustancia perteneciente al grupo de los medicamentos denominados antipsicóticos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de LUSTONA?

LUSTONA está indicado para:

- el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.
- el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) y en adultos, como monoterapia.
- el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I en adultos como adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio.

¿En qué casos no debo tomar LUSTONA?

No debe tomarlo si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a lurasidona o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Ha desarrollado angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar) con el uso de lurasidona.
- Se encuentra en tratamiento con ciertos medicamentos: antimicóticos (como ketoconazol, voriconazol), antibióticos macrólidos (como claritromicina, telitromicina), antirretrovirales (como ritonavir), mibefradil, antibióticos (como rifampicina), hierba de San Juan, antiepilépticos (como carbamazepina), avasimibe.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M.º 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



- Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado en hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o su comportamiento.
- Presenta síntomas como: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (sensación de temblor e incapacidad de permanecer sentado). Asegúrese que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.
- Presenta rigidez, temblores, facie parkinsoniana (muy poca expresividad en la cara y poco pestañeo), sialorrea (salivación excesiva), postura y marcha anormal.
- Padece diabetes o presenta factores de riesgo de diabetes (como obesidad, antecedentes familiares) o presenta síntomas de hiperglucemia (como aumento exagerado de la sed, de la sensación de hambre, necesidad de orinar más de lo normal o debilidad).
- Tiene o ha tenido niveles altos de colesterol total o triglicéridos en sangre.
- Ha incrementado su peso corporal.
- Presenta somnolencia, hipotensión postural (disminución de la presión arterial al ponerse de pie, desde una posición sentada o acostada), inestabilidad e incoordinación motora, pudiendo provocar caídas y, en consecuencia, fracturas y otros traumatismos.
- Tiene o ha tenido niveles altos de prolactina en sangre.
- Presenta galactorrea (secreción espontánea de leche a través de las mamas, fuera del período de lactancia), amenorrea (ausencia de la menstruación), ginecomastia (aumento del tamaño de las glándulas mamarias en el hombre), impotencia sexual.
- Tiene o ha tenido bajo recuento de glóbulos blancos.
- Tiene predisposición a una hipotensión (como deshidratación, tratamiento con antihipertensivos).
- Padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardíaca (falla o insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio) o enfermedad cerebrovascular.
- Padece o ha padecido convulsiones o presenta condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como enfermedad de Alzheimer).
- Presenta disfagia (dificultad para tragar).
- Padece enfermedad de Parkinson.
- Ha padecido trombosis venosa profunda (coágulo en una vena profunda de una pierna) o tiene antecedentes familiares de trombosis.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o amamantando?

Sí, deberá comunicarlo a su médico, antes de tomar LUSTONA.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante, ya que LUSTONA puede afectar la acción y la depuración de otros

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de lurasidona. En especial, infórmele si está bajo tratamiento con diltiazem, verapamilo, eritromicina, fluconazol, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina, boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, carbamazepina, fenobarbital, rufinamida, armodafinilo, amprenavir, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), aprepitant, fenitoína, prednisona, rifampicina.

¿Qué dosis debo tomar de LUSTONA y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado. No debe modificar la dosis salvo que su médico lo indique.

La dosis inicial y/o máxima dependerán de su enfermedad y de sus necesidades y podrán variar según el siguiente esquema orientativo:

Esquizofrenia:

- *Adultos:* dosis inicial: 40 mg/día. Dosis de mantenimiento: 40 a 160 mg/día. Dosis máxima: 160 mg/día.
- *Adolescentes de 13 a 17 años:* dosis inicial: 40 mg/día. Dosis de mantenimiento: 40 a 80 mg/día. Dosis máxima: 80 mg/día.

Episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I:

- *Adultos (como monoterapia o tratamiento adyuvante con litio o valproato):* dosis inicial: 20 mg/día. Dosis de mantenimiento: 20 a 120 mg/día. Dosis máxima: 120 mg/día en ambos casos.
- *Niños y adolescentes de 10 a 17 años (monoterapia):* dosis inicial: 20 mg/día. Dosis de mantenimiento: 20 a 80 mg/día. Dosis máxima: 80 mg/día.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de LUSTONA?

Sí, si usted padece insuficiencia renal moderada o severa, posiblemente su médico iniciará el tratamiento con una dosis de 20 mg/día y la dosis máxima no superará los 80 mg/día.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de LUSTONA?

Sí, si usted padece insuficiencia hepática moderada o severa, posiblemente su médico iniciará el tratamiento con una dosis de 20 mg/día; la dosis máxima no superará los 80 mg/día en casos de insuficiencia hepática moderada, ni los 40 mg/día en aquellos con insuficiencia hepática severa.

¿En los pacientes de edad avanzada, es necesario modificar la dosis de LUSTONA?

En estos pacientes el médico evaluará la necesidad de ajustar la dosis de acuerdo a la función renal.

¿Cómo debo tomar LUSTONA?

Los comprimidos deben ingerirse con un vaso de agua, con las comidas (al menos 350 calorías). Se recomienda tragar los comprimidos enteros.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de LUSTONA?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. En caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



¿Qué debo hacer si tomo una dosis de LUSTONA mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de LUSTONA, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas TE (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE (011) 4962-2247/6666.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con LUSTONA?

Como todos los medicamentos, LUSTONA puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con el uso de lurasidona, incluyen: somnolencia (comprende hipersomnolia y sedación), acatisia (inquietud o sensación de que necesita moverse), náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, rinorrea/rinitis, aumento de peso corporal, insomnio.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna otra reacción adversa seria?

Sí, pueden presentarse las siguientes reacciones adversas que requieren inmediata asistencia médica:

- Síndrome neuroléptico maligno (se manifiesta por fiebre, agitación, alucinaciones, problemas de coordinación, rigidez muscular, ritmo cardíaco acelerado, alteración de la presión sanguínea).
- Síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios (movimientos que no se pueden controlar en cara, lengua u otra parte del cuerpo).
- Síntomas extrapiramidales (como dificultad para moverse, movimientos lentos, rigidez muscular, temblores, sialorrea (salivación excesiva), espasmo de los músculos de la lengua, dificultad para abrir la boca).

¿Puedo conducir automóviles, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el inicio del tratamiento con LUSTONA?

Lurasidona puede causar somnolencia, enlentecer los pensamientos y las habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que conozca cómo le afecta LUSTONA.

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con LUSTONA?

No tome alcohol durante el tratamiento con LUSTONA, ya que puede provocarle reacciones adversas.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con LUSTONA?

Usted debe evitar:

- Comer pomelo o beber jugo de pomelo.
- La exposición a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).

¿Cómo debo conservar LUSTONA?

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice LUSTONA después de su fecha de vencimiento.

Mantenga éste y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

ALEJANDRO SARAFOGLI

Apoderado

Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 20 contiene:

Lurasidona clorhidrato 20,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 40 contiene:

Lurasidona clorhidrato 40,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 60 contiene:

Lurasidona clorhidrato 60,0 mg

Excipientes: manitol, croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, HPMC 15, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 80 contiene:

Lurasidona clorhidrato 80,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, HPMC 15, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, laca amarillo quinolina, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido recubierto de LUSTONA 120 contiene:

Lurasidona clorhidrato 120,0 mg

Excipientes: manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, povidona, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

LUSTONA 20 / 40 / 80 / 120: Envases con 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 60: Envases con 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

LUSTONA 20: Comprimidos redondos, color celeste.

LUSTONA 40: Comprimidos redondos, color blanco.

LUSTONA 60: Comprimidos redondos, color amarillo.

LUSTONA 80: Comprimidos redondos, color verde.

LUSTONA 120: Comprimidos redondos, color blanco.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Lustona está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT.

ALEJANDRO SARAFUOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



BALIARDA S.A.

Si necesitara mayor información sobre reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de LUSTONA en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 57.585

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado


Farm. Marcelo G. Tassone
M. Nº 12627
Co Director Técnico
Baliarda S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27978998- BALIARDA - Inf pacientes - Certificado N57.585.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.30 15:17:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.30 15:17:05 -03:00